

한약을 이용한 chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) 치료 관련 무작위 배정 임상 시험에 대한 고찰

박봉기*

동국대학교 일산한방병원 한방내과

Abstract

A review of herbal medicines for chemotherapy induced peripheral neuropathy

Bongki Park*

*Department of Internal Korean Medicine, Ilsan Oriental Hospital,
Dongguk University medical center, Gyeonggi, South Korea*

Received 18 November 2016, accepted 5 December 2016

Background : Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common adverse effect in cancer patients who were exposed to chemotherapy. CIPN impacts on the quality of life and could delay chemotherapy. The aim of this review was to assess the therapeutic effectiveness of herbal medicine in CIPN patients.

Methods : Randomized controlled trials (RCTs) were included in this review. We searched MEDLINE, Cochrane database, EMBASE, CNKI, Wanfang and four Korean databases without restrictions on time or language. The risk of bias was assessed using the Cochrane risk of bias tool.

Results : Eleven RCTs involving 706 patients met the inclusion criteria. Eleven different herbal medicines were examined in the included trials. Almost RCTs showed insufficiency in the reporting randomization method and allocation concealment. One trial used allocation concealment and a double-blinding method. Five studies reported that participants dropped out of RCTs and conducted an 'as-treated analysis'. One trials reported adverse effects of herbal medicine. In ten of the eleven trials, the use of herbal medicine had shown significant differences in clinical symptoms or nerve conduction velocity.

*교신저자 : Bongki Park, PhD, Doctor of Korean Medicine

Department of Internal Korean Medicine, Ilsan Oriental Hospital, Dongguk University, Gyeonggi, South Korea, 305-811
Fax: +82 42 863 9299, E-mail: sanisapa@hanmail.net, parkbongki80@gmail.com (B Park)

Conclusions : The use of herbal medicines for CIPN showed significant improvements in the management of CIPN. However, conclusions cannot be drawn because of the generally low quality of methodology and low quantity of data for each single herbal medicine. Further rigorous trials are needed.

Key words : Cancer, Peripheral Nerve Injuries, herbal medicine, traditional East Asian medicine, randomized clinical trials, review

Introduction

항암화학요법에 의한 말초신경병증 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)은 항암화학요법제의 신경독성으로 인하여 감각, 운동 혹은 자율 신경계의 손상이 발생하여 감각저하, 운동저하, 이상 감각 및 통증, 기립성 저혈압을 유발하는 병증을 말한다.^{1,2)} 이러한 CIPN은 항암화학요법으로 인한 부작용 골수기능부전 (hematopoietic toxicity)에 이은 두 번째로 흔한 증상으로 약 20~40%의 암환자에서 CIPN이 발생하고 있는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} CIPN은 주로 Taxen계열 제제나 Vinca alkaloids, Epothilone, Platinum계열 제제와 같은 전통적 항암화학요법제 뿐만 아니라 Bortezomib, Thalidomide와 같은 비교적 새로운 항암화학요법제에서 발생하게 되는데 용량의존성이 있고, 항암화학요법 기간 중 어느 시점에서나 발생이 가능하다.⁵⁾ CIPN은 저림이나 통증, 근무력, 타는 듯한 이상 감각 등으로 인해 암환자의 삶의 질을 저하 시키고,⁶⁾ 항암화학요법의 용량이나 치료 기간에 영향을 준다.⁷⁻⁹⁾ 일반적으로 항암화학요법제에 의한 신경독성 기전은 명확하게 알려져 있지 않으나 축색미세관매개 수송 (axoplasmic microtubule mediated transport) 결함에 의한 원위축삭돌기 (axon)의 손상과 뒤뿌리신경절 (dorsal root ganglion)의 신경세포체 (neural cell body)에 대한 직접적인 손

상, 신경염증 (neuroinflammation) 등으로 발생한다고 알려져 있다.^{7,10)} 통상적으로 CIPN 치료에 주로 Duloxetine이나 Venlafaxine, Amitriptyline과 같은 항우울제나 Gabapentin, Pregabalin과 같은 항경련제 (antiepileptic drugs), 마약성 진통제, Ca, Mg, N-acetylcysteine 등을 처방하며, 비약물적 요법으로는 신경자극술, 운동 등이 CIPN에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.^{1,11,12)}

CIPN은 한의학적으로痺證 혹은痿證, 癱木의 범주에 속하며, 風, 寒, 濕, 熱의 병리 기전에 따라 구분하고 있으며,¹³⁾ 이러한 원리를 바탕으로 CIPN에 대한 한의치료의 실험연구와 임상연구는 비교적 활발하게 이루어지고 있다. 특히, 침구 치료를 이용한 임상 시험은 일정 정도의 치료 효과를 보이고 있으며,¹⁴⁾ 한약을 이용한 임상 시험도 다수 시행되고 있고 있다.^{15,16)} 이에 본 연구는 한약을 이용하여 CIPN이 발생한 암환자를 대상으로 시행된 무작위배정 임상 시험을 고찰하여 한약의 치료적 효과와 부작용에 대하여 알아보고자 하였다.

Methods

(1) 선정 기준

CIPN이 발생한 암환자를 대상으로 치료 목적의 무작위 배정 임상 시험 (Randomized controlled clinical trials, RCTs)을 대상으로 하였

으며, 당뇨병이나 다른 원인으로 발생한 말초신경병증 환자를 대상으로 하거나 예방 목적으로 한약 치료를 시행한 경우는 배제하였다. 한약의 범위에는 제한을 두지 않았으며, 한약의 투여 방법은 대하여 전통적인 투여 방법인 구강을 통한 복용 외에도 훈증, 피부부착, 정맥투여, 피하투여, 직장 투여 등을 모두 포함시켰다. 연구 방법과 관련하여 유사 무작위 배정 (quasi-randomized)이 이루어진 임상 시험이나 대조군이 없는 임상 연구는 배제하였다. 대조군은 통상적으로 시행되는 서양 의학적 치료를 사용한 경우와 중재 방법이 없거나 위약 (placebo)인 경우를 모두 포함하였으며, 한약을 대조군으로 사용한 경우는 배제하였다.

(2) 자료 검색

2016년 11월 12일부터 25일까지 MEDLINE, Cochrane database, EMBASE, CNKI, Wanfang, KISS (Korean studies Information Service System), NDSL (National Digital Science Library), 한국전통지식포탈, RISS (Research Information Sharing Service)를 통하여 검색하였다. 검색 단어는 MEDLINE, Cochrane database, EMBASE에서는 '(chemotherapy-induced peripheral neuropathy) or CIPN or ((peripheral neuropathy) and (cancer or malign* or neoplasm* or chemo*)) and (traditional Korean medicine or traditional Chinese medicine or Traditional oriental medicine or Kampo medicine or alternative medicine or complementary medicine or herb or herbal or herbs or decoction* or botanic*) and ((randomized controlled trial) or (controlled clinical trial) or random* or placebo or (clinical trial) or (controlled trial))'를 기준으로 각 데이터베이스에 맞게 교정하여 검색하였고, CNKI, Wanfang에서는 (周圍神經病變 and (癌 or 腫瘤 or 化療)) and (中藥 or 中医 or 中西医 or 注射液 or 中成藥) and (隨機 or 對照)을 기준

으로 각 데이터베이스에 맞게 교정하여 검색하였고, 한국의 databases에 대한 검색도 말초신경병증과 한약을 중심으로 각 데이터베이스에 맞게 교정하여 검색하였다. 연구 시행 연도나 국가, 언어에 제한을 두지 않았다.

(3) 자료 추출과 질적 평가

대상 연구에 관련하여 저자, 발행연도, 대상 환자수와 암종류, 항암화학요법제, 치료군 중재, 대조군 중재, 주요 평가 항목과 연구 결과, 부작용에 대한 정보를 추출하였다. 주요 평가항목으로는 임상적 증상 호전, 신경전도속도 (Nerve Conduction Velocity), 부작용으로 하였다. 임상 증상 호전은 World Health Organization (WHO) 등급이나 National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (NCI-CTCAE)의 CIPN 임상 등급, 시각적 척도, 혹은 각 연구 자체의 기준 척도에 의한 평가를 포함하였으며, 신경전도 (Nerve Conduction)는 운동신경이나 감각신경 전도에 대하여 객관적 방법으로 측정된 지표를 포함하였다. RCTs의 질적 평가는 Cochrane handbook 5.1.0의 Risk of bias를 이용하여 평가하였다.¹⁷⁾

Results

(1) 연구 검색 및 선택

검색을 통하여 174편의 논문을 검색하였고 이들 중 중복된 25편의 논문을 제외한 149편 논문의 제목과 초록을 읽고 기준에 맞지 않는 114편의 논문을 배제하였다. 그 후 36편의 연구 전문을 읽고 연구 내용이 같은 중복 연구 2편, CIPN 환자가 대상이 아닌 논문 1편, 한약물 치료와 관련이 없는 논문 2편, 예방적 목적으로 한약을 투여한 논문 16편, 대조군으로 한약물을 사용한 논문 1편, 무작위배정이 이루어지지 않은 논문 3편을 제외하여, 총 11편의 연

구를 본 논문의 대상 연구로 선정하였다.¹⁸⁻²⁸⁾
(Figure 1)

(2) 대상 연구 특성

대상 임상시험의 총 참여자 수는 706명으로 범위는 31명에서 102명이었고, 5편의 연구에서 탈락자에 대해서 언급하였다. 치료 기간은 7일에서 8주일까지였고, 치료 방법은 탕약을 복용한 연구가 3편, 온수 수족욕에 한약을 넣는 방법을 사용한 연구가 6편, 한약을 피부에 바르는

방법을 사용한 연구와 훈증 방법을 사용한 연구가 각각 1편씩이었다. 치료군과 대조군의 치료 방법으로는 치료-대조군 모두 동일한 통상 의학적 치료를 바탕으로 치료군에 한약 치료를 더한 연구가 4편이었으며, 치료군은 한약물 치료만 시행하고 대조군은 통상 의학적 치료만 시행한 연구가 3편, 대조군에 placebo나 치료군과 비슷한 요법을 사용한 경우 (e.g, 온수욕)가 4편이었다.

부작용과 관련하여 6편의 연구에서 부작용이 발생하지 않았다고 보고하였고, 1편의 연구에서

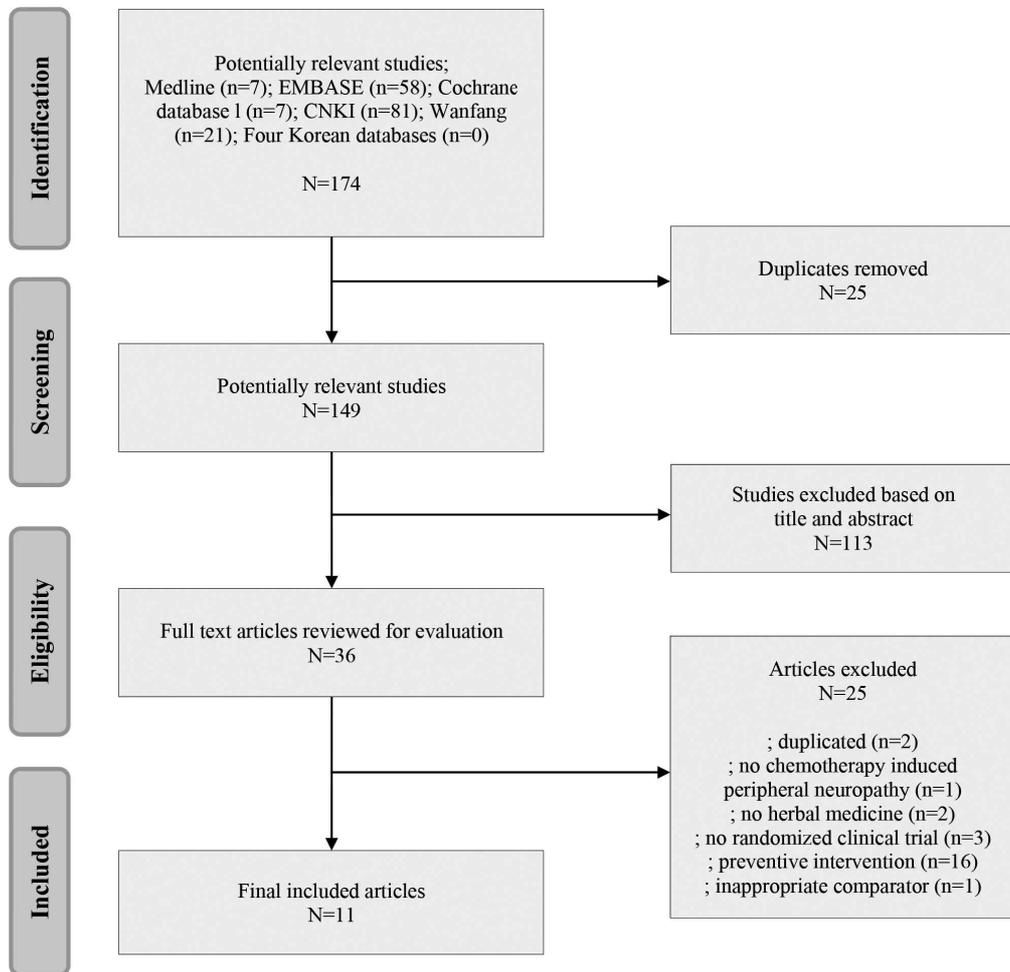


Figure 1. Flow diagram of study selection

Table 1. Summary of the Randomized Clinical Trials included in the systematic review

First author (year)	Sample size (drop outs) Type of cancer, type of chemo-regimen	Treatment method		Main outcomes	Results	Adverse effects
		Interventions (regimen, number)	Control (number) (regimen, number)			
Jia L (2009)	60 (2) Cancer of gastrointestinal tract, FOLFOX4	(A) Wenloutong formula (hands and feet bath with herbal infusion for 30 min, bid for 7 days, n=30)	(B) Warm water (hands and feet bath without herbal infusion for 30 min, bid for 7 days, n=28)	1. NCI-CTCAE [†] grade	1. Total effective rate; (A) 93.3% versus (B) 32.1% (p<0.01)	No adverse effects
Han F (2011)	63 (2) Various types of cancer, various types of regimen	(A) Wenjing Houxue Tongloulou formula (hands and feet bath with herbal infusion for 30 min, qd [‡] for 14 days, n=31)	(B) Warm water (hands and feet bath without herbal infusion for 30 min, qd for 14 days, n=30)	1. NCI-CTCAE grade	1. Total effective rate; (A) 83.87% versus (B) 43.33% (p<0.01)	No adverse effects
Zhang X (2011)	60 (n.r. [§]) Various types of cancer, various types of regimen	(A) Baweiyangmai decoction (150mL, bid for 8 weeks, n=30)	(B) Mecobalamin tablet (0.5mg, tid for 8 weeks, n=30)	1. World Health Organization (WHO) grade	1. Total effective rate; (A) 93.3% versus (B) 63.3% (p<0.01)	No adverse effects
Kaku H (2012)	31 (2) Ovarian or endometrial cancer, paclitaxel/carboplatin	(A) Goshajinkigan extract granule plus vitamin B12 (7.5g per day and vitamin B12; 1500ug per day n=15)	(B) Vitamin B12 (n=14)	1. NCI-CTCAE grade 1) motor neuropathy; 2) sensory neuropathy 2. FACT -Taxane 3. VAS [¶] (pain) 4. Current perception threshold (CTP)	1. 1) (A) 0.8±0.9 versus (B) 0.8±1.1; 2) (A) 1.4±0.5 versus (B) 1.3±1.0 (p>0.05) 2. (A) 8.2±7.0 versus (B) 8.9±8.4 (p>0.05) 3. VAS score 3.4±2.7 versus 3.7±3.4 (p>0.05) 4. There is no differences in CTP grade between the groups	n.r.
Lia J (2012)	102 (n.r.) n.r., oxaliplatin	(A) LCO7including Herba Geranii lotion (20 min, twice daily for 7 days, n=70)	(B) Placebo (20minutes, twice daily for 7 days, n=32)	1. NCI grade of CIPN 2. National comprehensive cancer network guidelines for adult cancer (pain) 3. NRS ^{**} scale (pain)	1. Total effective rate ; (A) 75.36% versus (B) 33.33% 2. (A) 11.59 ± 13.40 versus (B) 25.44 ± 16.79 (p<0.001) 3. (A) 2.20 ± 2.20 versus (B) 4.50 ± 2.44 (p<0.001)	No adverse effects
Chen C (2012)	48 (n.r.) Cancer of gastrointestinal tract, various types of regimen	(A) Liopic acid and vitamin B12 plus modified zhixiaoxuanbi decoction (liopic acid and vitamin B12: qd for 2 weeks, decoction: bid for 2 weeks, n=23)	(B) Liopic acid and vitamin B12 (qd for 2 weeks, n=25)	1. Clinical symptom 2. Motor nerve conduction velocity (median nerve, fibular nerve) 3. Sensory nerve conduction velocity (median nerve, fibular nerve)	1. Total effective rate ; (A) 82.61% versus (B) 60.00% (p<0.05) 2. (A) 47.9±4.28 and 47.1±5.11 versus (B) 40.4±5.02 and 38.8±5.16 (p<0.05) 3.(A) 42.3±5.16 and 42.5±5.09 versus 35.7±4.74 and 34.5±5.19 (p<0.05)	n.r.
Zhou H (2013)	74 (n.r.)	(A) Nebulization of herbs plus nicotinamide, vitamin B1 and B6 (30~40min qd for 20days, n=38)	(B) Nicotinamide, vitamin B1 and B6 (20 days, n=36)	1. Clinical symptom ; pain, hypoesthesia	1. Total effective rate ; (A) 89.5% versus (B) 58.3% (p<0.05)	n.r.
Wei M (2014)	66 (2) Various types of cancer, various types of regimen	(A) Wenyangtongbi formula (hands and feet bath with herbal infusion for 30 min, qd for 14 days, n=33)	(B) Vitamin B12 (14 days, n=31)	1. NCI-CTCAE grade	1. Total effective rate; (A) 87.88% versus (B) 61.29% (p<0.05)	No adverse effects
Lou Y (2014)	102 (1) Various types of cancer, oxaliplatin	(A) Wenjing Tongluo formula (hands and feet bath with herbal infusion for 20 min, bid for 7 days, n=67)	(B) Warm water (hands and feet bath without herbal infusion for 20 min, bid for 7 days, n=34)	1. NRS (pain) 2. NCI-CTCAE grade 3. National comprehensive cancer network guidelines for adult cancer (pain)	1. (A) 2.40±2.40 versus (B) 4.35±2.39 (p<0.01) 2. Total effective rate; (A) 75.00% versus (B) 35.29% (p<0.01) 3. (A) 11.81±13.66 versus (B) 25.44±16.79 (p<0.01)	(A); 2 cases versus (B); no adverse effects
Shen J (2015)	60 (n.r.) Various types of cancer, oxaliplatin	(A) Huangqi Guizhi Wuwu formula plus mecobalamin tablets (herbs; external bath for 30 min qd for 14 days, mecobalamin ; 0.5mg, tid for 14 days, n=30)	(B) Mecobalamin tablet (0.5mg, tid for 14 days, n=30)	1. NCI-CTCAE grade	2. Totaleffective rate; (A) 73.3% versus (B) 40.0% (p<0.01)	No adverse effects
Ke Y (2016)	40 (n.r.) Multiple myeloma, n.r.	(A) Herbal formula (herbs; external bath for 30 min bid for 30 days, mecobalamin ; 0.5mg, tid for 30 days, n=20)	(B) Mecobalamin tablet (0.5mg, tid for 30 days, n=20)	1. NCI-CTCAE grade 2. Motor nerve conduction velocity (median nerve, fibular nerve) 3. Sensory nerve conduction velocity (median nerve, fibular nerve)	1. Total effective rate ; (A) 95.01% versus (B) 85.0% (p<0.05) 2. (A) 53.9±2.2 and 49.9±2.7 versus (B) 46.1±1.3 and 40.2±2.0 (p<0.05) 3.(A) 48.7±1.3 and 44.1±2.9 versus 41.8±2.7 and 36.1±1.8 (p<0.05)	n.r.

bid* : twice a day, NCI-CTCAE[†] : National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events, qd[‡] : once daily, n.r.[§] : not reported, tid^{||} : three times a day, FACT^{||} : Functional Assessment of Cancer Scale, VAS[¶] : Visual analogue scale, NRS^{**} : Numeric Rating Scale

溫經通絡 한약을 이용한 군에서 2건의 부작용이 보고되었으며, 나머지 4편의 연구에서는 부작용에 대한 언급이 없었다. (Table 1)

(3) 연구 방법의 질 평가

무작위 배정 방법에 대하여 언급한 연구는 난수표를 이용한 연구 3편, 동전던지기를 이용한 연구 1편 등 총 4편이었다. 할당 은닉에 대

한 언급은 모든 연구에서 없었다. 눈가림과 관련하여 모든 연구가 double blinding에 대한 언급이 없었으며, 한편의 연구에서만 single blinding에 대한 기술이 있었다. 불충분한 결과 자료에 관련하여 중도 탈락자가 나온 연구는 모두 5편으로 중도 탈락율은 9% ~ 67%이었다. 5편의 연구 모두 Intention-to-treat (ITT) 분석이 이루어지지 않았고, 탈락자에 대한 언급이

Table 2. Quality assessment of the randomized clinical trials

First author (year)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Jia L (2009)	U*	U	H [†]	L [‡]	U	U
Han F (2011)	L (random table)	U	H	L	U	U
Zhang X (2011)	U	U	H	U	U	U
Kaku H (2012)	U	U	H	L	U	U
Jia L (2012)	U	U	U	U	U	U
Chen C (2012)	U	U	H	U	U	U
Zhou H (2013)	U	U	H	U	U	U
Wei M (2014)	L (random table)	U	H	L	U	U
Lou Y (2014)	U	L (sealed envelope)	L	L	U	U
Shen J (2015)	L (random table)	U	H	U	U	U
Ke Y (2016)	U	U	H	U	U	U

U*: Unclear risk of bias, H[†]: High risk of bias, L[‡]: Low risk of bias.

없는 6편의 연구도 정확히 비뚤림이 있는지 판단을 내리기 어려웠다. 모든 연구에서 프로토콜이 따로 존재하지 않았으며, 그 외의 비뚤림 여부도 판단하기 어려웠다. (Table 2)

(4) 치료 효과

총 11편의 RCTs 중에서 수족욕 (手足浴)의 방법을 이용한 연구는 총 6편이었다.^{18,19, 25-28)}

총 60명의 위장관계 암환자를 대상으로 溫絡通 한약 (홍화, 천오 등)을 온수에 넣어서 수족욕을 시행한 군과 온수만을 사용한 군을 비교한 연구에서는 NCI-CTCAE grade 상 총 유효율이 각각 93.3%, 32.1%로 치료군이 유의하게 효과가 좋았다.¹⁸⁾

Jia L 등의 63명의 CIPN 암환자를 溫經活血通絡 한약 (숙부자, 계지, 천궁, 음양곽, 투골초)으로 온수 수족욕을 시행한 군과 온수만을 사용한 군을 비교한 연구에서는 NCI-CTCAE grade 상 총 유효율이 각각 83.87%, 43.33%로 치료군이 유의한 효과를 보였다.

Han F의 총 60명의 위장관계 암환자를 대상으로 溫絡通 한약을 (홍화, 천오 등)을 온수에 넣어서 수족욕을 시행한 군과 온수만을 사용한 군을 비교한 연구에서는 NCI-CTCAE grade 상 총 유효율이 각각 93.3%, 32.1%로 치료군이 유의하게 효과가 좋았다.¹⁹⁾

Wei M의 총 66명의 CIPN 환자를 대상으로 溫陽通痺方 (독활, 상기생, 진교, 당귀, 세신, 육계, 수질, 전갈, 백강잠)을 온수에 넣어서 수족욕을 시행한 군과 비타민 B12를 비교한 연구에서는 NCI-CTCAE grade 상 총 유효율이 각각 87.88%, 61.29%로 치료군이 유의한 효과를 보였다.²⁵⁾

Lou Y 등이 102명의 oxaliplatin으로 유발된 CIPN 환자 대상으로 溫經通絡 한약을 (노관초, 천오, 계지, 홍화)을 온수에 넣어서 수족욕을 시행한 군과 온수만을 사용한 군을 비교한 연구

에서는 1주일의 치료 후 효과 평가에서 Numeric Rating Scale (NRS 통증 척도)상 치료군과 대조군 각각 2.40 ± 2.40 , 4.35 ± 2.39 의 점수를 보여 유의한 통증 감소 효과를 보여주었고, NCI-CTCAE grade 총 유효율이 각각 75.00%, 35.29%로 치료군이 유의하게 효과가 좋았으며, National comprehensive cancer network (NCCN)의 통증 척도상 치료군 (11.81 ± 13.66)이 대조군 (25.44 ± 16.79)에 비해 유의한 개선 효과를 보여주었다.²⁶⁾

Shen J 등의 oxaliplatin으로 유발된 CIPN 환자 대상으로 黃芪桂枝五物湯 온수 수족욕과 mecobalamin을 한약을 시행한 군과 mecobalamin만을 사용한 군을 비교한 연구에서는 NCI-CTCAE grade 상 총 유효율이 각각 73.3%, 40.0%로 치료군이 유의하게 효과가 좋았다.²⁷⁾

Ke Y 등이 40명의 다발성 골수종 환자를 대상으로 한약 (소목, 계지, 신근초, 단삼, 돌활, 강활)을 온수에 넣어서 수족욕을 시행한 군과 mecobalamin 투약군을 비교한 연구에서는 30일간의 치료 후 NCI-CTCAE grade 총 유효율이 각각 95.01%, 85%로 치료군이 유의하게 효과가 좋았으며, 운동신경전도속도 (Motor Nerve Conduction Velocity, MNCV)와 감각신경전도속도 (Sensory Nerve Conduction Velocity, SNCV) 모두 치료군이 대조군에 비해 유의한 속도 증가를 보였다.²⁸⁾

탕약을 이용한 RCTs는 총 3편으로 Zhang X의 60명의 CIPN 환자를 대상으로 8주일간 八味養脈湯을 투여한 치료군과 mecobalamin 투여한 대조군을 비교한 연구에서 WHO CIPN 등급 평가 상으로 각각 93.3%, 63.3%로 대조군보다 유의한 효과를 보여주었다.²⁰⁾

Kaku H의 31명의 난소암과 자궁내막암 환자를 대상으로 牛車腎氣丸을 투여한 치료군과 비타민 B12를 투여한 대조군을 비교한 연구에서 NCI-CTCAE 등급, 통증의 Visual analogue scale (VAS) 평가, Current perception threshold (CTP)

평가 및 Functional Assessment of Cancer Scale (FACT)의 Taxens 평가 questionnaire 상에서 치료군과 대조군간에 유의한 개선효과는 보이지 않았다. 다만, CTCAE 3등급으로 증상이 진행된 환자가 치료군에서는 없었으나 대조군에서는 2명 발생하였으며, CPT상 비정상 수치가 발생할 비율이 치료군이 대조군보다 유의하게 낮았다.²³⁾

Chen C 등의 48명의 CIPN환자를 대상으로 2주간간 止消宣痺湯과 liopic acid, 비타민을 투여한 치료군과 liopic acid, 비타민만을 투여한 대조군을 비교한 연구에서 연구 독자 기준의 임상 증상 유효율상으로 각각 82.61%, 60.00%로 대조군보다 유의한 효과를 보여주었으며, MNCV, SNCV 모두 대조군보다 유의하게 높은 결과를 보여주었다.²¹⁾

나머지 2편의 연구를 살펴보면, 102명의 CIPN 환자를 대상으로 노관초를 포함한 한약을 피부에 적용한 치료군과 위약을 적용한 대조군에서 NCI-CTCAE 등급 평가 상으로 각각 75.36%, 33.33%로 대조군보다 유의한 효과를 보여주었으며, NCCN과 NRS 통증 평가에서 치료군이 대조군보다 각각 유의한 통증 개선 효과를 보여주었다 (11.59 ± 13.40 versus 25.44 ± 16.79 ($p < 0.001$), 2.20 ± 2.20 versus 4.50 ± 2.44 ($p < 0.001$)).²²⁾ 74명의 CIPN환자를 대상으로 혼증 한약 (당귀, 상엽, 계혈등, 홍화, 애엽, 신근초, 우슬, 구기자, 소엽, 송절, 천년건, 위령선, 독활, 서장경, 황기, 오가피, 석남엽)과 nicotinamide, 비타민 B1, B6를 같이 적용한 치료군과 nicotinamide와 비타민 B1, B6만 적용한 대조군을 비교한 연구에서는 통증, 이상 감각 등에 대한 연구 독자적인 기준상 각각 89.5%, 58.3%로 치료군이 유의하게 효과가 높았다.²⁴⁾

고찰 및 결론

본 연구는 한약을 이용한 원발성 CIPN에 대한 무작위 배정 임상 시험에 대하여 고찰하여 한약 치료의 임상적 효과에 대한 평가와 향후 이와 관련된 임상 시험을 시행할 때 근거 자료로 활용하기 위하여 수행되었다.

본 논문에서는 174편의 연구를 검색하여 8중 조건을 만족하는 총 11편의 연구에 대하여 고찰하였다. 연구의 방법론적 질은 대체로 낮았다. 대부분의 연구에서 연구 방법에 대한 서술이 부족하였다. 무작위 배정에 대한 구체적 서술이 기술되어 있는 논문은 3편이었으며, 할당 은닉의 부분에 대한 서술이 있는 연구는 1편이었다. 또한, 대부분의 연구에서 이중 맹검이 가능하다고 사료되지만 실제 이중맹검을 진행한 연구는 1편이었다. 그밖에 탈락자가 서술된 5편의 연구는 탈락자 수가 매우 적었기 때문에 모두 as treated analysis로 결과를 분석한 것으로 생각되며, 나머지 6편의 연구에서는 탈락자에 대한 언급이 없었다. 비록 무작위 배정 임상 시험은 높은 근거를 가지지만, 연구가 올바른 방법으로 시행되지 않으면 비뚤림이 발생하여 결과에 영향을 미치기 때문에 방법론적으로 잘 설계된 임상 시험을 수행하여야 한다. 물론, 연구 방법에 대한 기술과 상관없이 실제 연구에서는 제대로 시행되었을 가능성이 있지만, 방법적으로 잘 설계하고 수행하는 것과 별개로 동시에 정확히 기술하는 것도 중요하다고 할 수 있다.

본 연구에 선정된 11편의 연구중에서 특히, 외용법에 대한 연구가 많았는데, 온수 수족욕 6편, 혼증 치료 1편, 연고 1편으로 전통적인 복용법을 이용한 3편의 연구보다 많았다. 이러한 다양한 치료 방법은 우리나라 임상에서도 참고해야 할 것으로 사료된다.

우차신기환을 이용한 1편의 연구를 제외하고 10편의 연구에서 모두 한약을 이용한 치료군이

대조군에 비해 유의한 증상적 호전을 보여주었으며, 신경전도속도와 전류인지역치에 대한 검사 역시 우차신기환을 이용한 연구를 제외한 2편의 연구에서 대조군에 비해 유의한 효과를 보여주었다. 하지만 대부분의 대상 연구의 연구방법의 질이 낮고, 대체로 각 임상시험의 대상자 수가 적으며, 각 임상 시험별로 서로 다른 한약 치료법을 사용하여서 메타분석이 불가능하여 각 한약 치료법에 대한 임상적 효과에 대하여 결론을 내리기는 어렵다. 향후에는 연구방법의 질에 대한 문제점과 해외의 관련 연구들을 고려하여 잘 설계된 무작위 배정 임상 시험이 필요하리라 사료된다.

Reference

1. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecologic oncology*. 140: 176-183, 2016.
2. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of neurology*. 249: 9-17, 2002.
3. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 309: 1359-1367, 2013.
4. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-oncology*. 14 Suppl 4: iv45-54, 2012.
5. Pachman DR, Watson JC, Lustberg MB, Wagner-Johnston ND, Chan A, Broadfield L, et al. Management options for established chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 22: 2281-2295, 2014.
6. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 22: 2261-2269, 2014.
7. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 82: 51-77, 2012.
8. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 21: 2059-2066, 2013.
9. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 13: 27-46, 2008.
10. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA: a*

- cancer journal for clinicians. 63: 419-437, 2013.
11. Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 23: 513-524, 2015.
 12. Cheng XL, Liu HQ, Wang Q, Huo JG, Wang XN, Cao P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and complementary and alternative medicines: progress and perspective. *Front Pharmacol.* 6: 234, 2015.
 13. Park C, Lim L, Lim Y, Hong K. Consideration of the Son-Bal Jeorim in oriental and western medicine. *Institute of Korean medicine research of Daejoen University.* 13: 47-59, 2004.
 14. Franconi G, Manni L, Schroder S, Marchetti P, Robinson N. A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM.* 2013: 516916, 2013.
 15. Deng B, Jia L, Cheng Z. Radix Astragali-Based Chinese Herbal Medicine for Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM.* 2016: 2421876, 2016.
 16. Lee G, Kim SK. Therapeutic Effects of Phytochemicals and Medicinal Herbs on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Molecules.* 21: E1252, 2016.
 17. Higgins AD, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. 2011. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
 18. Jia L, Lou Y. The external use of Chinese herbs in chemotherapy-induced peripheral neuropathy : A Clinical Study. The 16th annual meeting of china association for science and technology 2009. p. 110-113.
 19. Han F. A clinical research of the external use of Wenjing Huoxue Tongloulou formula in chemotherapy induced peripheral neurotoxicity: Guangzhou University of Chinese medicine; 2011.
 20. Zhang X. The Observation of Therapeutic Effects of Baweiyangmaitang on the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Heilongjiang University of Chinese medicine; 2011.
 21. Chen C, Liu Q. Observation of therapeutic effects of vitamin B12 combined with traditional Chinese medicine for chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Medical Frontier.* 129-130, 2012.
 22. Jia L, Lou Y, Liu M, Wan D, Zhu S, Tan H. Randomized, multicenter, phase II trial of compound Chinese herbal extract LC07 versus placebo for external treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology.* 23: ix29, 2012.
 23. Kaku H, Kumagai S, Onoue H, Takada A, Shoji T, Miura F, et al. Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin therapy:

- A multicenter collaborative study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 3: 60-65, 2012.
24. Zhou H. Observation of therapeutic effects of the nebulization of Chinese herbs in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Modern Diagnosis and Treatment*. 2013.
 25. Wei M. Clinical research of the therapeutic effects on the external use of wenyangtongbi method for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Beijing University of Chinese medicine; 2014.
 26. Lou Y, Tian A, Zhang X, Feng L, Tan H, Zhu S, et al. Randomized, multi-center, double-blinded, controlled clinical trial of external treatment of TCM on peripheral neuropathy caused by chemotherapy. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 29: 2682-2685, 2014.
 27. Shen J, He S, Sun X, Hu N, Cai Y. Clinical Study on External Bath of Modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for Peripheral Neurotoxicity Induced by Oxaliplatin. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*. 22: 13-15, 2015.
 28. Ke Y, Mo M, Chen C, Hu Z. Experience on external bath for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Journal of Shaanxi University of Chinese Medicine*. 2016.